



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

⑪ Veröffentlichungsnummer:

0 030 294
A2

⑫

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

⑬ Anmeldenummer: 80107160.6

⑮ Int. Cl.: **C 07 D 501/36, C 07 D 501/04**
// C07C131/00

⑭ Anmeldetag: 18.11.80

⑯ Priorität: 21.11.79 CH 10384/79

⑰ Anmelder: F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO.
Aktiengesellschaft, CH-4002 Basel (CH)

⑲ Veröffentlichungstag der Anmeldung: 17.06.81
Patentblatt 81/24

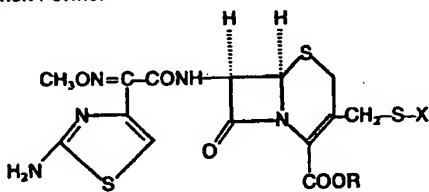
⑳ Erfinder: Montavon, Marc, Dr., Realpstrasse 72,
CH-4054 Basel (CH)
Erfinder: Reiner, Roland, Dr., Rheinfelderstrasse 8,
CH-4058 Basel (CH)

㉑ Benannte Vertragsstaaten: AT BE CH DE FR GB IT LI LU
NL SE

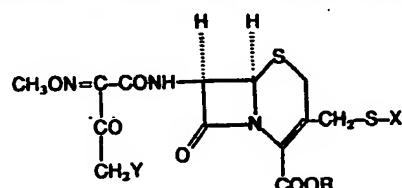
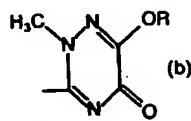
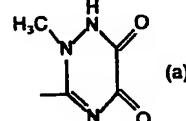
㉒ Vertreter: Lederer, Franz, Dr. et al, Patentanwälte Dr.
Franz Lederer Reiner F. Meyer Lucile-Grahn-Strasse 22,
D-8000 München 80 (DE)

㉓ Verfahren zur Herstellung von Cephalosporinderivaten; Zwischenprodukte zu dieser Verwendung und deren Herstellung.

㉔ Verfahren zur Herstellung von Acylderivaten der allgemeinen Formel



In der X eine der Gruppen



In der X und R die oben gegebene Bedeutung haben und Y ein Halogenatom darstellt, oder ein Salz dieser Verbindung mit Thioharnstoff umsetzt und erwünschterfalls eine erhaltene Verbindung der Formel I in ein Salz oder Hydrat bzw. ein Hydrat dieses Salzes überführt.

Die Ausgangsprodukte und ihre Herstellung sind auch Teil der Erfindung.

A2

EP 0 030 294

bedeutet und R Wasserstoff oder eine leicht hydrolysierbare Ester- bzw. Äthergruppe darstellt, sowie von Salzen dieser Verbindungen und Hydraten dieser Verbindungen bzw. Salze, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Halogenid der allgemeinen Formel

18. Nov. 1980
0030294

F. Hoffmann-La Roche + Co. Aktiengesellschaft, Basel, Schweiz

RAN 4410/138

BEZEICHNUNG GEÄNDERT
siehe Titelseite

5

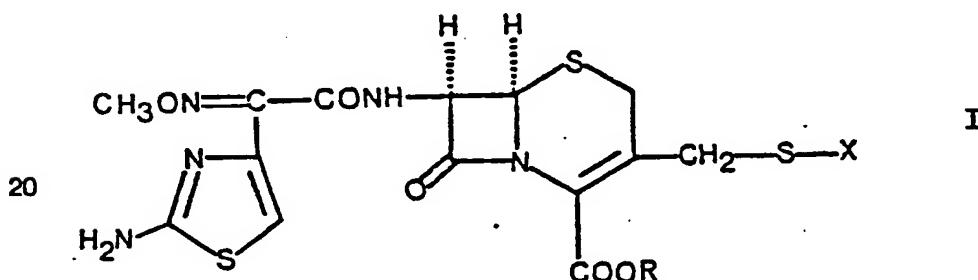
Verfahren zur Herstellung von Acylderivaten

und Zwischenprodukte zu dessen Durchführung.

10

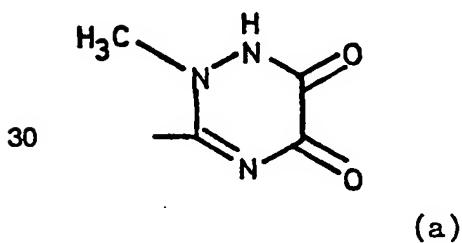
Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von neuen Acylderivaten und zwar von Cephalosporinderivaten der allgemeinen Formel

15



25

in der X eine der Gruppen



Mn/ 22.8.80

35

bedeutet und R Wasserstoff oder eine leicht hydrolysierbare Ester- bzw. Aethergruppe darstellt, sowie von Salzen dieser Verbindungen und Hydraten dieser Verbindungen bzw. Salze.

5

Falls R in der Gruppe (b) Wasserstoff darstellt, liegt diese Gruppe in tautomerem Gleichgewicht mit der Gruppe (a) vor.

- 10 Als leicht hydrolysierbare Estergruppen R in den Verbindungen der Formel I sind R-Gruppen an der Carboxylfunktion zu verstehen, welche in Form einer leicht hydrolysierbaren Estergruppe vorliegen. Beispiele solcher Estergruppen, die herkömmlicher Art sein können, sind
15 niederes Alkanoyloxyalkyl, z.B. Acetoxymethyl, Pivaloyloxymethyl, 1-Acetoxyäthyl und 1-Pivaloyloxyäthyl; niederes Alkoxy carbonyloxyalkyl, z.B. Methoxycarbonyloxy-methyl, 1-Aethoxycarbonyloxyäthyl und 1-Isopropoxycarbonyloxyäthyl; Lactonylreste, z.B. Phthalidyl und Thiophtha-
20 lidyl; niederes Alkoxymethyl, z.B. Methoxymethyl; und niederes Alkanoylaminomethyl, z.B. Acetamidomethyl.

- Als leicht hydrolysierbare Aethergruppen R in den Verbindungen der Formel I sind R-Gruppen an der enolischesen Funktion der 2,5-Dihydro-6-hydroxy-2-methyl-5-oxo-as-triazin-3-ylgruppe (b) zu verstehen, welche in Form einer leicht hydrolysierbaren Aethergruppe vorliegen.
Als Aethergruppen kommen die gleichen Gruppen in Betracht, wie sie oben bereits für die leicht hydrolysierbaren Es-
tergruppen erwähnt wurden. Vertreter solcher Aether sind also beispielsweise die niederen Alkanoyloxyalkyläther, z.B. der Acetoxymethyl-, Pivaloyloxymethyl-, 1-Acetoxy-äthyl- und 1-Pivaloyloxyäthyläther; die niederen Alkoxy carbonyloxyalkyläther, z.B. der Methoxycarbonyloxy-methyl-, 1-Aethoxycarbonyloxyäthyl- und 1-Isopropoxycarbonyloxy-äthyläther; die Lactonyläther, z.B. der Phthalidyl- und Thiophthalidyläther; die niederen Alkoxymethyläther, z.B.

der Methoxymethyläther; und die niederen Alkanoylamino-methyläther, z.B. der Acetamidomethyläther.

Beispiele von Salzen der Verbindungen der Formel

- 5 I sind Alkalimetallsalze, wie das Natrium- und Kaliumsalz; das Ammoniumsalz; Erdalkalimetallsalze, wie das Calciumsalz; Salze mit organischen Basen, wie Salze mit Aminen, z.B. Salze mit N-Aethyl-piperidin, Procain, Dibenzylamin, N,N'-Dibenzyläthyläthyldiamin, Alkylaminen
10 oder Dialkylaminen, sowie Salze mit Aminosäuren, wie z.B. Salze mit Arginin oder Lysin. Die Salze können Monosalze oder auch Disalze sein. Die zweite Salzbildung kann in Verbindungen mit dem Hydroxyrest der 2,5-Dihydro-6-hydroxy-2-methyl-5-oxo-as-triazin-3-ylgruppe auftreten.

15

Die Verbindungen der Formel I bilden ebenfalls Additionsalze mit organischen oder anorganischen Säuren.

Beispiele solcher Salze sind Hydrohalogenide, beispielsweise Hydrochloride, Hydrobromide, Hydrojodide, sowie

- 20 andere Mineralsäuresalze, wie Sulfate, Nitrate, Phosphate und dgl., Alkyl- und Mono-arylsulfonate, wie Aethansulfonate, Toluolsulfonate, Benzolsulfonate und dgl., und auch andere organische Säuresalze, wie Acetate, Tartrate, Maleate, Citrate, Benzoate, Salicylate, Ascorbate und

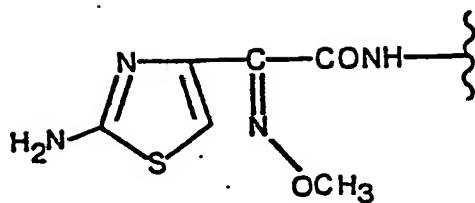
25 dgl.

Die Verbindungen der Formel I (einschliesslich deren Salze, leicht hydrolysierbare Ester und Aether) können hydratisiert sein. Die Hydratisierung kann im Zuge des

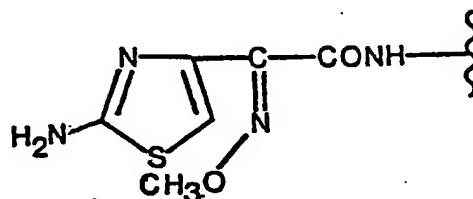
- 30 Herstellungsverfahrens erfolgen oder allmählich als Folge hygroskopischer Eigenschaften eines zunächst wasserfreien Produktes auftreten.

Die erfindungsgemässen Produkte können in der syn-iso-

- 35 meren Form (Z-Form)



oder in der anti-isomeren Form (E-Form)



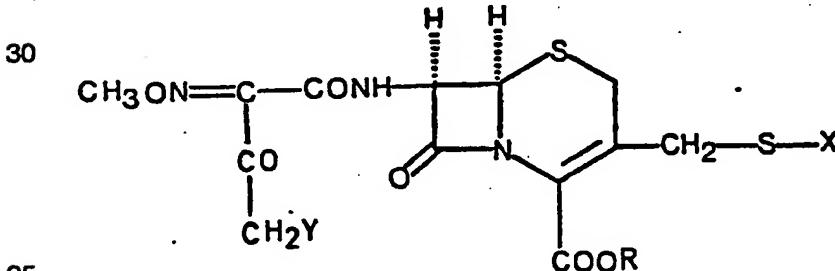
bzw. als Gemische dieser beiden Formen vorliegen. Bevorzugt ist die syn-isomere Form bzw. Gemische, in denen die syn-isomere Form überwiegt.

Bevorzugte Produkte sind

20 (6R,7R)-7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-(Z-methoxyimino)-acetamido]-3-[(2,5-dihydro-6-hydroxy-2-methyl-5-oxo-as-triazin-3-yl)thio]-methyl/-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carbonsäure und deren Salze sowie die entsprechenden Hydrate.

25

Die obigen Acylderivate werden erfindungsgemäß dadurch hergestellt, dass man ein Halogenid der allgemeinen Formel

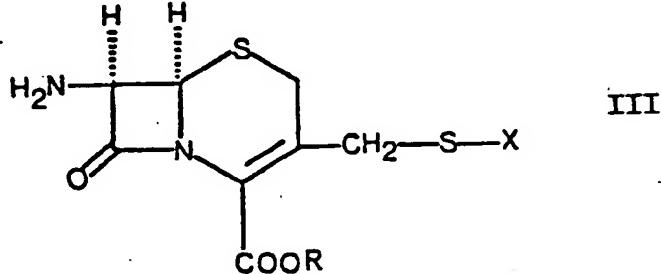


35

- in der X und R die oben gegebene Bedeutung haben
und Y ein Halogenatom darstellt,
oder ein Salz dieser Verbindung mit Thioharnstoff umsetzt
und erwünschtenfalls eine erhaltene Verbindung der Formel
5 I in ein Salz oder Hydrat bzw. ein Hydrat dieses Salzes
überführt.

Das erfindungsgemäss eingesetzte Halogenid der Formel
II kann z.B. durch ein Verfahren hergestellt werden, wel-
ches dadurch gekennzeichnet ist, dass man ein primäres
10 Amin der allgemeinen Formel

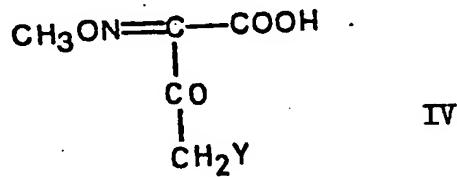
15



20

in der X und R die oben gegebene Bedeutung haben,
mit einer halogenierten Carbonsäure der allgemeinen Formel

25



30

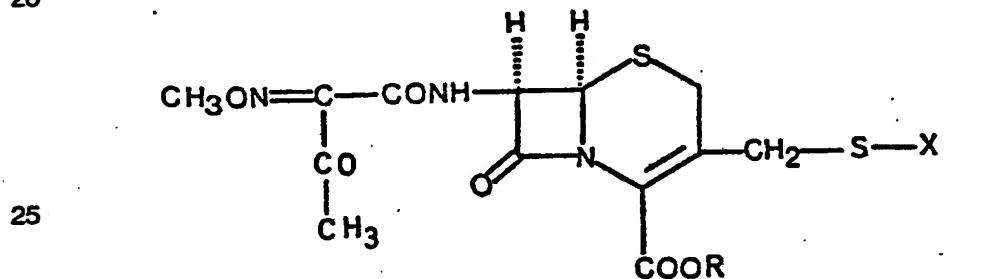
in der Y ein Halogenatom darstellt,
oder mit einem reaktionsfähigen Derivat dieser Verbin-
dung umsetzt. Die halogenierte Carbonsäure der Formel
IV wird entweder in freier Form eingesetzt in Gegenwart
eines Kondensationsmittel, z.B. eines N,N'-disubstituier-
ten Carbodiimides, wie N,N'-dicyclohexylcarbodiimid, oder
35 einer Azolidverbindung, wie N,N'-Carbonyldiimidazol oder
N,N'-Thionyldiimidazol oder auch in Form eines Säurehalo-

genids, wie des Säurechlorids oder -bromids, in Form eines Säureanhydrids, wie eines Säureanhydrids mit einem Kohlen-säuremonoester, z.B. mit Monomethyl- oder Monoisopropylcarbonat, oder in Form eines aktivierten Esters, wie des
5 p-Nitrophenylesters, 2,4-Dinitrophenylesters, N-Hydroxy-succinimidesters oder N-Hydroxyphthalimidesters. Die Reak-tion erfolgt im allgemeinen in einem inerten organischen Lösungsmittel, z.B. in einem halogenierten Kohlenwasser-stoff, wie Chloroform, Dichlormethan, Tetrachlorkohlen-
10 stoff, in einem Aether, z.B. Tetrahydrofuran, Dioxan, in Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Wasser oder Mischun-gen davon. Die Reaktionstemperatur liegt vornehmlich im Bereich von etwa -50 bis +40°C, vorzugsweise bei etwa -10 bis +10°C.

15

Das erfindungsgemäss eingesetzte Halogenid der Formel II kann auch durch ein Verfahren hergestellt werden, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel

20



in der R die oben gegebene Bedeutung hat,
30 halogeniert. Das hierbei verwendete Ausgangsprodukt der Formel V kann seinerseits durch ein Verfahren hergestellt werden, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass man das oben definierte primäre Amin der Formel III mit 3-Oxo-2-methoximinobuttersäure oder mit einem reaktionsfähigen
35 Derivat dieser Verbindung umsetzt. Diese Umsetzung ver-läuft im Wesentlichen in der gleichen Weise wie die oben beschriebene Acylierung des primären Amins mit der halo-

genierten Carbonsäure der Formel IV bzw. mit einem reak-
tionsfähigen Derivat davon. Die Halogenierung des erhal-
tenen Acylierungsprodukts der Formel V führt zu den oben
definierten Halogeniden der Formel II und erfolgt vorzugs-
weise durch Behandeln mit dem entsprechenden Halogen oder
Thionylhalogenid, z.B. mit Chlor, Brom oder Sulfurylchlo-
rid, bevorzugt in einem inerten Lösungsmittel, wie einem
halogenierten Kohlenwasserstoff, z.B. Dichlormethan, Di-
chloräthan, Chloroform, Dichloräthylen, Tetrachlorkohlen-
stoff, oder einer niederen Alkan-carbonsäure, wie Essig-
säure, einem aromatischen Lösungsmittel wie Benzol oder
Toluol. Die Reaktionstemperatur liegt im Allgemeinen zwi-
schen etwa 0°C und 60°C.

15 Die oben beschriebenen Zwischenprodukte der Formel
II sowie deren Herstellung aus Vorprodukten der Formel
III bzw. der Formel V sowie die Vorprodukte der Formel
V und deren Herstellung ausgehend von Verbindungen der
Formel III sind ebenfalls Gegenstand der vorliegenden
20 Erfindung.

Die erfindungsgemäße Umsetzung des Halogenids der
Formel II bzw. eines Salzes davon mit Thioharnstoff ver-
läuft vorzugsweise in einem inerten Lösungsmittel, wie
25 z.B. in einem niederen Alkanol, z.B. Aethanol, in einem
niederen Keton, wie Aceton, in einem Aether, wie Tetra-
hydrofuran, Dioxan, in Dimethylformamid, Dimethylacetamid,
in Wasser oder in Mischungen davon. Die Reaktions-
temperatur liegt im allgemeinen im Bereich von etwa 0°C
30 bis 60°C, vorzugsweise bei Zimmertemperatur. Als Halo-
genid der Formel II kann das Chlorid, Bromid, Fluorid
oder Jodid eingesetzt werden, bevorzugt verwendet man
das Chlorid oder das Bromid. Es kann die freie Säure der
Formel II eingesetzt werden, wahlweise aber auch ein Salz
35 davon, wobei die gleichen Salze wie die oben erläuterten
Salze der Verbindungen der Formel I in Betracht kommen.

Die Herstellung der Salze und Hydrate der Verbindungen der Formel I bzw. der Hydrate dieser Salze kann in an sich bekannter Weise erfolgen, z.B. durch Umsetzung der Carbonsäure der Formel I mit einer äquivalenten Menge der gewünschten Base, zweckmässig in einem Lösungsmittel, wie Wasser oder in einem organischen Lösungsmittel, wie Aethanol, Methanol, Aceton und anderen mehr.

Bei Verwendung eines zweiten Äquivalents an Base erfolgt Salzbildung auch an einer allenfalls vorhandenen tautomeren Enolform (2,5-Dihydro-6-hydroxy-2-methyl-5-oxo-aztriazin-3-ylgruppe X), wobei ein Disalz entsteht. Die Temperatur der Salzbildung ist nicht kritisch. Sie liegt im allgemeinen bei Raumtemperatur, kann aber auch leicht darüber oder darunter, etwa im Bereich von 0°C bis +50°C, sein.

Die Herstellung der Hydrate erfolgt zumeist automatisch im Zuge des Herstellungsverfahrens oder als Folge hygroskopischer Eigenschaften eines zunächst wasserfreien Produktes. Zur gezielten Herstellung eines Hydrats kann ein ganz oder teilweise wasserfreies Produkt (Carbonsäure der Formel I bzw. Ester, Aether oder Salz davon) einer feuchten Atmosphäre, z.B. bei etwa +10°C bis +40°C, ausgesetzt werden.

25

Ein allenfalls erhaltenes syn/anti-Gemisch einer Verbindung der Formel I kann in die entsprechenden syn- und anti-Formen in üblicher Weise aufgetrennt werden, beispielsweise durch Umkristallisation oder durch chromatographische Methoden unter Verwendung eines geeigneten Lösungsmittels bzw. Lösungsmittelgemisches.

Die Verbindungen der Formel I sowie die entsprechenden Salze bzw. die Hydrate dieser Produkte sind antibiotisch, insbesondere bakterizid wirksam. Sie besitzen ein breites Wirkungsspektrum gegen Gram-positive und Gram-negative Mikroorganismen, einschliesslich β -Lactamase bildende Staphylokok-

ken und verschiedene β -Lactamase-bildende Gram-negative Bakterien, wie z.B. *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Serratia marcescens*, *Proteus*- und *Klebsiella*-Spezies.

5

Die Verbindungen der Formel I sowie die entsprechenden leicht hydrolysierbaren Ester, Aether und Salze bzw. die Hydrate dieser Produkte können zur Behandlung und Prophylaxe von Infektionskrankheiten verwendet werden. Für den Erwachsenen kommt eine Tagesdosis von etwa 0,1 g bis etwa 2 g in Betracht. Die parenterale Verabreichung der erfindungsgemässen Verbindungen ist besonders bevorzugt.

15 Zum Nachweis der antimikrobiellen Wirksamkeit der erwähnten Produkte wurde die Aktivität in vitro (Mindesthemmkonzentration in $\mu\text{g}/\text{ml}$) ermittelt für (6R,7R)-7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-(Z-methoxyimino)acetamido]-3-/[(2,5-dihydro-6-hydroxy-2-methyl-5-oxo-as-triazin-3-yl)thio]-20-methyl/-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carbonsäure (nachstehend mit A bezeichnet), einen repräsentativen Vertreter der erfindungsgemäss erhältlichen Verfahrensprodukte. Das Ergebnis ist in der nachstehenden Tabelle zusammengefasst:

25

30

35

	Testorganismen	A
5	<i>Haemophilus influenzae</i> Stamm 1	0,08
	Stamm 2	0,005
	Stamm 3	0,005
	Stamm 4	0,005
	Stamm 5	0,0025
	Stamm 6	0,0025
	Stamm 7	0,0025
10	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1,2
15	<i>Escherichia coli</i> Stamm 1	0,02
	Stamm 2	0,6
20	<i>Proteus mirabilis</i> Stamm 1	<0,01
	Stamm 2	<0,01
25	<i>Proteus vulgaris</i>	<0,01
	<i>Proteus rettgeri</i>	<0,01
30	<i>Staphylococcus aureus</i> Stamm ATCC 6538	2,5
	Penicillin- resistenter Stamm	2,5

	Testorganismen	A
5	Pseudomonas aeruginosa	Stamm 1 0,3
		Stamm 2 10
		Stamm 3 2,5
		Stamm 4 5
		Stamm 5 5
		Stamm 6 10
		Stamm 7 5
10	Serratia marcescens	0,08

15 Die antibakterielle Wirkung in vivo wurde wie folgt ermittelt:

Gruppen von 5 Mäusen werden mit einer wässrigen Suspension von Escherichia coli intraperitoneal infiziert.
20 Dreimal, d.h. 1 Stunde, 2 1/2 Stunden und 4 Stunden nach der Infektion, wird die Prüfsubstanz in physiologischer Kochsalzlösung subcutan appliziert. Die Zahl der überlebenden Tiere wird am 4. Tag bestimmt. Es werden verschiedene Dosierungen appliziert, und durch Interpolation wird diejenige Dosis bestimmt, bei der 50 o/o der Versuchstiere überleben (CD_{50} , mg/kg).

Prüfsubstanz	A
CD ₅₀ , mg/kg	0,005

Toxizität

Prüfsubstanz	A
LD ₅₀ , mg/kg i.v.	250-500
s.c.	>4000
p.o.	>5000

Die erfindungsgemäss erhältlichen Produkte können als Heilmittel z.B. in Form pharmazeutischer Präparate Verwendung finden, welche sie oder ihre Salze in Mischung mit einem für die enterale oder parenterale Applikation geeigneten pharmazeutischen, organischen oder anorganischen inerten Trägermaterial, wie z.B. Wasser, Gelatine, Gummi arabicum, Milchzucker, Stärke, Magnesiumstearat, Talk, pflanzliche Oele, Polyalkylenglykole, Vaseline, usw. enthalten. Die pharmazeutischen Präparate können in fester Form, z.B. als Tabletten, Dragées, Suppositorien, Kapseln; oder in flüssiger Form, z.B. als Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen, vorliegen. Gegebenenfalls sind sie sterilisiert und bzw. oder enthalten Hilfsstoffe, wie Konservierungs-, Stabilisierungs-, Netz- oder Emulgiermittel, Salze zur Veränderung des osmotischen Druckes, Anaesthetica oder Puffer. Sie können auch noch andere therapeutische wertvolle Stoffe enthalten. Die Verbindungen der Formel I und ihre Salze bzw. Hydrate kommen vorzugsweise für die parenterale Applikation in Betracht und werden zu diesem Zweck bevorzugt als Lyophilisate oder Trockenpulver zur Verdünnung mit üblichen Agenzien, wie Wasser oder isotonische Kochsalzlösung, zubereitet. Die leicht hydrolysierbaren Ester bzw. Aether der Verbindungen der Formel I und ihre Salze bzw. Hydrate kommen auch für die enterale Verabreichung in Betracht.

Beispiel 1

28,8 g (6R,7R)-7-/4-Brom-2-[(Z)-methoxyimino]acetamido/-3-/[(2,5-dihydro-6-hydroxy-2-methyl-5-oxo-as-triazin-3-yl)thio]methyl/-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carbonsäure werden in 400 ml absolutem Aethanol gelöst. Die Lösung wird mit 7,6 g Thioharnstoff versetzt. Nach 15-20 Minuten Rühren bei 25°C beginnt aus der orangen Lösung das Reaktionsprodukt als Hydrobromid zu kristallisieren. Nach 1 1/2 Stunden Rühren wird letzteres abgenutscht, nacheinander mit 200 ml Alkohol und 200 ml tiefsiedendem Petroläther gewaschen, und über Nacht im Hochvakuum bei 35-40°C getrocknet. Man erhält 22 g praktisch farbloses Hydrobromid. Dieses wird in einem Gemisch von 110 ml Wasser und 110 ml Aceton zusammen mit 15,7 g Natriumacetat-trihydrat gelöst. Zu dieser Lösung werden 140 ml Aceton bis zur leichten Trübung hinzugefügt. Kurz darauf beginnt das Reaktionsprodukt zu kristallisieren. Das Gemisch wird 30 Minuten gerührt, danach werden während weiteren 30 Minuten 180 ml Aceton zugetropft, wobei die Kristallisation vervollständigt wird. Das Reaktionsprodukt wird abgenutscht, nacheinander mit 250 ml 85%igem wässrigem Aceton, 250 ml Aceton und 250 ml tiefsiedendem Petroläther gewaschen und schließlich im Vakuum bei 25°C getrocknet. Man erhält 19,6 g (59,3 % d.Th.) praktisch farbloses Dinatriumsalz der (6R,7R)-7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-(Z-methoxyimino)acetamido]-3-/[(2,5-dihydro-6-hydroxy-2-methyl-5-oxo-as-triazin-3-yl)thio]methyl/-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carbonsäure, welches aus Wasser-Aceton umkristallisiert wird. Man erhält 17,3 g (52,3 % d.Th.) Reinsubstanz mit $[\alpha]_D^{25} = -150,8^\circ$ (c = 1 in Wasser).
 $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum in $\text{DMSO}-d_6$ (δ -Werte in ppm, s = Singlett, d = Dublett, q = Quartett, b = breit; J = Kopplungskonstante in Hz; Protonenzahl in Klammern): 3,47 ($\text{N}-\text{CH}_3$) (s) (3), 3,49 ($2-\text{CH}_2$) (AB-q/Zentrierungswert; $J_{\text{gem}} = \approx 18$ Hz) (2), 3,85 [= $\text{N}-\overset{\text{OCH}_3}{\text{OCH}_2}$, (Z)] (s) (3), 4,37 ($3-\text{CH}_2-\text{S}$) (AB-q/Zen-

trierungswert; $J_{\text{gem}} = 12,5 \text{ Hz}$ (2), 5,04 (H-6) (d, $J_{\text{H-6,H-7}} = 4,5 \text{ Hz}$) (1), 5,59 (H-7) (q, $J_{\text{H-7,NH}} = 8 \text{ Hz}$, $J_{\text{H-7,H-6}} = 4,5 \text{ Hz}$) (1), 6,75 (Thiazolyl-H) (s) (1), 7,29 ($-\text{NH}_2$) (b) (2), 9,52 ($-\text{CO-NH-}$) (d, $J_{\text{NH,H-7}} = 8 \text{ Hz}$) (1).

5

Die als Ausgangsverbindung eingesetzte (6R,7R)-7-/4-Brom-2-[(Z)-methoxyimino]acetoacetamido/-3-/[$(2,5-$ -dihydro-6-hydroxy-2-methyl-5-oxo-as-triazin-3-yl)thio]methyl/-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-car-

10 bonsäure kann wie folgt hergestellt werden:

592,1 g Acetessigsäure-tert.-butylester werden in 560 ml Eisessig gelöst. Zu dieser Lösung wird bei 5-10°C während 2 1/2 Stunde eine Lösung von 290,6 g Natriumnitrat in 655 ml Wasser getropft. Die entstandene gelbe Suspension wird 30 Minuten bei 20°C gerührt, mit 940 ml Wasser versetzt und weitere 2 Stunden gerührt. Das Gemisch wird mit 900 ml Wasser und 900 g Eis versetzt und im Ausrührgefäß dreimal mit je 1 l Aethylacetat extrahiert.

15 Die vereinigten Aethylacetatextrakte werden dreimal mit je 1 l Wasser gewaschen, dann mit 5 l Wasser versetzt und mit Natriumhydrogencarbonat der pH-Wert auf 6,8 gestellt. Nach dem Abtrennen der wässrigen Phase wird noch einmal mit Wasser gewaschen. Danach wird die Aethylacetatlösung über Natriumsulfat getrocknet und am Vakuum bei 40°C eingedampft. Man erhält (Z)-2-Hydroxyimino-3-oxo-buttersäure-tert.-butylester als gelbes Öl, das noch 9 Stunden am Hochvakuum bei 40°C getrocknet wird. Die Ausbeute beträgt 626,65 g (89,2 % d.Th.).

20

626,65 g (Z)-2-Hydroxyimino-3-oxo-buttersäure-tert.-butylester werden in 2,86 l Aceton gelöst. Die Lösung wird auf 5°C abgekühlt und portionenweise mit 703,5 g Kaliumcarbonat versetzt. Zur gelben Suspension werden 25 dann ohne Kühlung während 1 Stunde 322 ml Dimethylsulfat hinzutropft, wobei die Temperatur des Gemisches nicht über 25°C steigen soll. Die hellbeige Suspension

wird bei 20-25°C ca. 4 Stunden gerührt, bis dünnenschicht-chromatographisch kein Ausgangsmaterial mehr nachgewiesen wird. Danach wird das Gemisch auf 7 l Wasser gegossen und dreimal mit je 1 l Aethylacetat extrahiert. Die ver-
5 einigten Aethylacetatextrakte werden dreimal mit je 1 l Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Vakuum bei 40°C eingedampft. Das verbleibende, gelbe Öl wird noch 6 Stunden am Hochvakuum bei 40°C getrocknet und anschliessend destilliert. Man erhält 577 g (Z)-
10 2-Methoxyimino-3-oxo-buttersäure-tert.-butylester (85,6 o/o d.Th.) als gelbes Öl mit einem Siedepunkt von 57°C bei 0,02 mm Hg. $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum in CDCl_3 (δ -Werte in ppm, s = Singlett, Protonenzahl in Klammern): 1,55 [-C(CH₃)₃] (s) (9), 2,36 (CH₃-CO) (s) (3), 4,01 [= N'OCH₃, (Z)] (s)
15 (3).

86 g (Z)-2-Methoxyimino-3-oxo-buttersäure-tert.-butylester werden in 400 ml Trifluoressigsäure gelöst. Die Lösung wird 1 Stunde bei 25°C stehen gelassen, danach 20 am Vakuum bei 35°C eingedampft. Der ölige Rückstand wird aus Aether/Petroläther kristallisiert. Man erhält 50 g (80,6 o/o d.Th.) gelbliche, wasserlösliche (Z)-2-Methoxyimino-3-oxo-buttersäure vom Smp. 80-85°C.
 $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum in CDCl_3 (δ -Werte in ppm, s = Singlett, 25 Protonenzahl in Klammern): 2,43 (CH₃-CO) (3), 4,14 [= N'OCH₃, (Z)] (s) (3), 10,47 (OH) (s) (1).

145 g (Z)-2-Methoxyimino-3-oxo-buttersäure werden in 1000 ml alkohol- und wasserfreiem Dichlormethan gelöst. 30 Zu dieser Lösung werden 10 ml 30 o/oige Bromwasserstoffsäure in Eisessig gegeben. Dann wird während ca. 2 Stunden eine Lösung von 37,5 ml Brom in 112,5 ml Dichlormethan zugetropft, wobei die Temperatur des Reaktionsgemisches mittels leichter Kühlung auf 20-25°C gehalten 35 wird. Nun wird zur Entfernung von HBr aus dem Reaktionsgemisch heftig Stickstoff durchgeblasen. Anschliessend werden nacheinander 250 g Eis, 250 ml Wasser und 2 l Aether

zugegeben. Die wässrige Phase wird abgetrennt und verworfen. Die organische Phase wird mit 250 ml Wasser und 250 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Es verbleiben 170 g braunes Öl, das aus Tetrachlorkohlenstoff kristallisiert wird. Man erhält 100 g (44,6 o/o d.Th.) praktisch farblose (Z)-4-Brom-2-methoxyimino-3-oxo-buttersäure $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum in CDCl_3 (δ -Werte in ppm, s = Singlett, Protonenzahl in Klammern): 4,24' [= $\text{N}'\text{OCH}_3$, 10 (Z)] (s) (3), 4,41 (- CH_2-) (s) (2), 11,00 (OH) (s) (1).

37,1 g (7R)-7-Amino-3-desacetoxy-3-[(2,5-dihydro-6-hydroxy-2-methyl-5-oxo-as-triazin-3-yl)-thio]-cephalosporansäure werden in 800 ml Essigester suspendiert und mit 100 ml N,O-Bis-(trimethylsilyl)-acetamid versetzt. Das Gemisch wird unter Feuchtigkeitsausschluss 30 Minuten bei 25°C gerührt, wobei eine hellgelbe Lösung entsteht. Dieser auf -10°C gekühlten Lösung wird eine Lösung von (Z)-4-Brom-2-methoxyimino-3-oxo-buttersäurechlorid, welches aus 22,4 g (Z)-4-Brom-2-methoxyimino-3-oxo-buttersäure in 300 ml alkohol- und wasserfreiem Dichlormethan und 20,8 g Phosphorpentachlorid bei $8-10^\circ\text{C}$ hergestellt worden war, während 30 Minuten bei minus 10 bis 0°C zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 30 Minuten bei $0-5^\circ\text{C}$ und 1 Stunde bei 25°C gerührt. Es werden 1 l Essigester und 500 ml Wasser unter Röhren hinzugefügt. Die wässrige Phase und die harzige Zwischenschicht werden verworfen. Die organische Phase wird sechsmal mit je 500 ml Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und am Vakuum bei 40°C auf ein Volumen von 200 ml eingeengt. Dieses orange gefärbte Konzentrat wird unter Röhren zu 1,8 l Aether getropft, wobei das Reaktionsprodukt amorph ausfällt. Dieses wird abgenutscht, nacheinander mit 1 l Aether und 1 l tiefstiedendem Petroläther gewaschen und über Nacht im Vakuum bei 35°C getrocknet. Man erhält 37,2 g (64,4 o/o d.Th.) (6R,7R)-7-/4-Brom-2-[(Z)-methoxyimino]acetacetamido/-3-/[(2,5-dihydro-6-hydroxy-2-methyl-5-oxo-as-tri-

azin-3-yl)thio]methyl/-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carbonsäure als beiges, amorphes Produkt mit $[\alpha]_D^{25} = -223,1^\circ$ (c = 1 in Methanol. ^1H -NMR-Spektrum in DMSO-d₆ (δ -Werte in ppm, s = Singlett, d = Dublett, q = Quartett,

5 b = breit; J = Kopplungskonstante in Hz; Protonenzahl in Klammern): 3,60 (N-CH₃) (s) (3), 3,63 (2-CH₂) (AB-q/Zentrierungswert; J_{gem} = 18 Hz) (2), 4,07 [= N-OCH₃, (Z)] (s) (3), 4,25 (3-CH₂-S) (AB-q/Zentrierungswert; J_{gem} = 13 Hz) (2), 4,62 (Br-CH₂-) (s) (2), 5,15 (H-6) (d, J_{H-6,H-7} = 5 Hz) (1), 5,78 (H-7) (q, J_{H-7,NH} = 8 Hz, J_{H-7,H-6} = 5 Hz) (1), 9,47 (NH) (d, J_{NH,H-7} = 8 Hz) (1), 11,12 (-COOH und -OH) (b) (2).

Beispiel 2

15

Herstellung von Trockenampullen für die intramuskuläre Verabreichung:

Es wird in üblicher Weise ein Lyophilisat von 1 g
20 des Dinatriumsalzes der (6R,7R)-7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-(Z-methoxyimino)acetamido]-3-/[(2,5-dihydro-6-hydroxy-2-methyl-5-oxo-as-triazin-3-yl)thio]methyl/-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carbonsäure hergestellt und in eine Ampulle abgefüllt. Vor der Verabreichung wird das Lyophilisat mit 2,5 ml einer 20/oigen
25 wässrigen Lidocainhydrochlorid-Lösung versetzt.

30

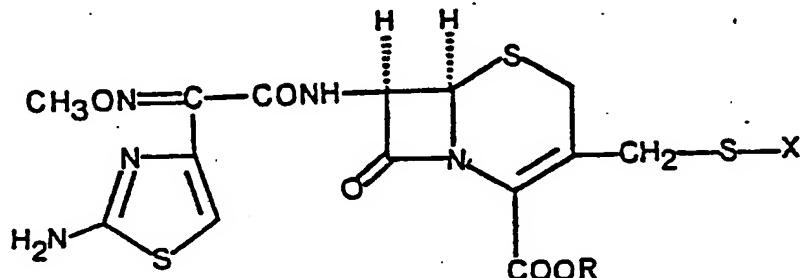
35

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Acylderivaten der allgemeinen Formel

5

10

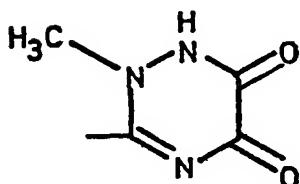


I

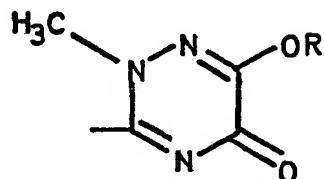
15

in der X eine der Gruppen

20



(a)



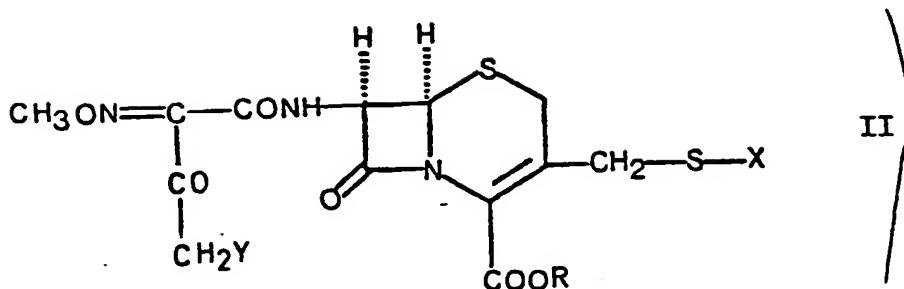
(b)

25

bedeutet und R Wasserstoff oder eine leicht hydrolysierbare Ester- bzw. Aethergruppe darstellt,
sowie von Salzen dieser Verbindungen und Hydraten dieser Verbindungen bzw. Salze, dadurch gekennzeichnet, dass
30 man ein Halogenid der allgemeinen Formel

35

5



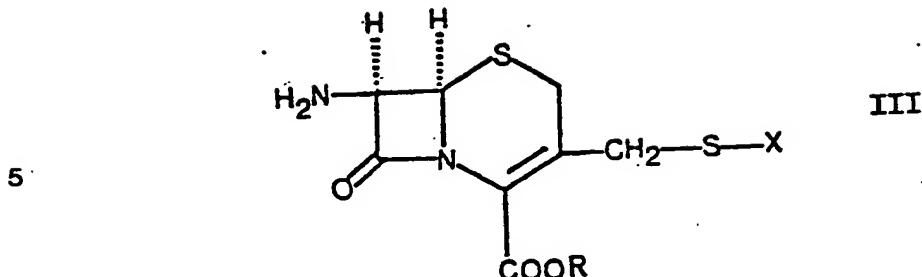
10 in der X und R die oben gegebene Bedeutung haben
und Y ein Halogenatom darstellt,
oder ein Salz dieser Verbindung mit Thioharnstoff umsetzt
und erwünschtenfalls eine erhaltene Verbindung der Formel
I in ein Salz oder Hydrat bzw. ein Hydrat dieses Salzes
15 überführt.

2. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von
Endprodukten, worin R Wasserstoff darstellt, dadurch ge-
kennzeichnet, dass man eine entsprechend substituierte
20 Ausgangsverbindung der Formel II einsetzt.

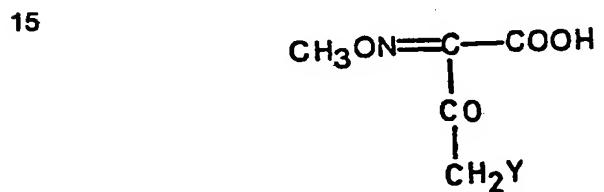
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekenn-
zeichnet, dass man eine Ausgangsverbindung der Formel
II einsetzt, worin Y Brom darstellt.
25

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-3, dadurch
gekennzeichnet, dass man die Ausgangsverbindung der For-
mel II in der syn-Form (Z-Form) einsetzt.

30 5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-4, dadurch
gekennzeichnet, dass man das Halogenid der Formel II durch
Umsetzung eines primären Amins der allgemeinen Formel



10 in der X und R die in Anspruch 1 gegebene Bedeutung
haben,
mit einer halogenierten Carbonsäure der allgemeinen Formel



20

in der Y ein Halogenatom darstellt,
oder mit einem reaktionsfähigen Derivat dieser Verbin-
25 dung herstellt.

6. Verfahren nach Anspruch 5 zur Herstellung von
Halogeniden der Formel II, worin R Wasserstoff darstellt,
dadurch gekennzeichnet, dass man eine entsprechend sub-
30 stituierte Ausgangsverbindung der Formel III einsetzt.

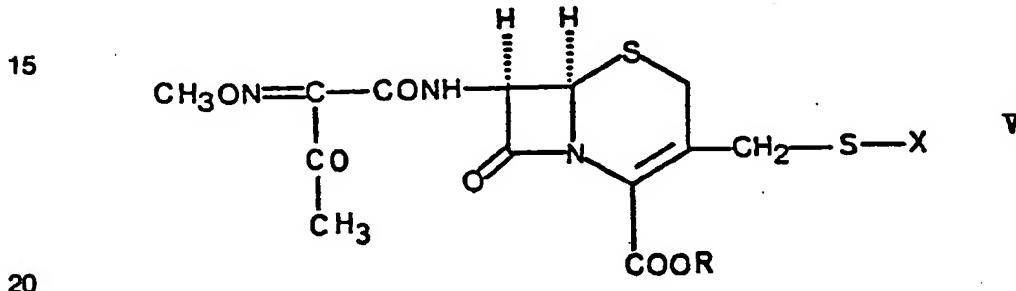
7. Verfahren nach Anspruch 5 oder 6, dadurch gekenn-
zeichnet, dass man eine Ausgangsverbindung der Formel
IV bzw. ein reaktionsfähiges Derivat davon einsetzt, worin
35 Y Brom darstellt.

8. Verfahren nach einem der Ansprüche 5-7, dadurch gekennzeichnet, dass man die Ausgangsverbindung der Formel IV bzw. ein reaktionsfähiges Derivat dieser Verbindung in der syn-Form (Z-Form) einsetzt.

5

9. Verfahren nach einem der Ansprüche 5-8, dadurch gekennzeichnet, dass man das Säurechlorid der halogenierten Carbonsäure der Formel IV einsetzt.

10 10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-4, dadurch gekennzeichnet, dass man das Halogenid der Formel II durch Halogenierung einer Verbindung der allgemeinen Formel



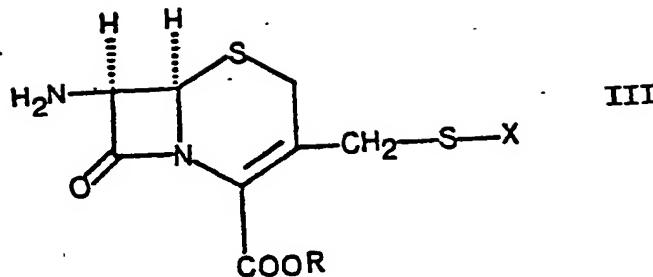
in der R die in Anspruch 1 gegebene Bedeutung hat, herstellt.

25 11. Verfahren nach Anspruch 10 zur Herstellung von Halogeniden der Formel II, worin R Wasserstoff darstellt, dadurch gekennzeichnet, dass man eine entsprechend substituierte Ausgangsverbindung der Formel V einsetzt.

30 12. Verfahren nach Anspruch 10 oder 11, dadurch gekennzeichnet, dass man die Ausgangsverbindung der Formel V in der syn-Form (Z-Form) einsetzt.

35 13. Verfahren nach einem der Ansprüche 10-12, da- durch gekennzeichnet, dass man die Verbindung der Formel V durch Umsetzung eines primären Amins der allgemeinen Formel

5



III

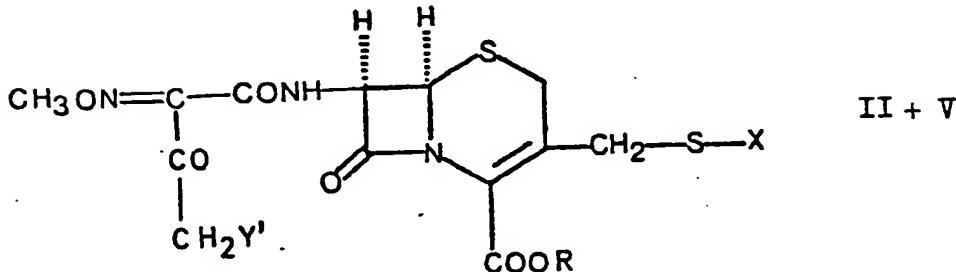
- 10 in der X und R die in Anspruch 1 gegebene Bedeutung
 haben,
 mit 3-Oxo-2-methoxyiminobuttersäure oder mit einem reak-
 tionsfähigen Derivat dieser Verbindung herstellt.
- 15 14. Verfahren nach Anspruch 13 zur Herstellung von
 Verbindungen der Formel V, worin R Wasserstoff darstellt,
 dadurch gekennzeichnet, dass man eine entsprechend sub-
 stituierte Ausgangsverbindung der Formel III einsetzt.
- 20 15. Verfahren nach Anspruch 13 oder 14, dadurch ge-
 kennzeichnet, dass man 3-Oxo-2-methoxyiminobuttersäure-
 chlorid einsetzt.
- 25 16. Verfahren nach einem der Ansprüche 13-15, da-
 durch gekennzeichnet, dass man die 3-Oxo-2-methoxyimino-
 buttersäure bzw. ein reaktionsfähiges Derivat dieser Ver-
 bindung in der syn-Form (Z-Form) einsetzt.

30

35

17. Verbindungen der allgemeinen Formel

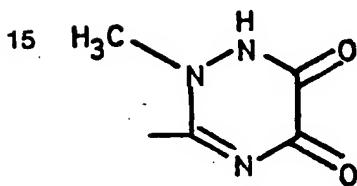
5



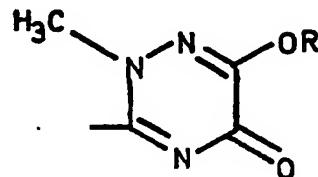
10

in der Y' Wasserstoff oder ein Halogenatom und X
eine der Gruppen

15



(a)



(b)

20

bedeutet und R Wasserstoff oder eine leicht hydrolyzierbare Ester- bzw. Aethergruppe darstellt,
sowie deren Salze.

25

18. Verbindungen gemäss Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, dass R Wasserstoff darstellt.

30

19. Verbindungen gemäss Anspruch 17 oder 18, dadurch gekennzeichnet, dass Y' Brom darstellt.

20. (6R,7R)-4-Brom-2-[(Z)-methoxyimino]acetoacetamido/-3-/[(2,5-dihydro-6-hydroxy-2-methyl-5-oxo-as-triazin-3-yl)thio]methyl/-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-3-en-2-carbonsäure und deren Salze.